

*На правах рукописи*

**АНТИПЕНКО ЕЛЕНА АЛЬБЕРТОВНА**

**ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.01.11 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Нижний Новгород – 2015

**Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Максимова Марина Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Дамулин Игорь Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Спирин Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Машин Виктор Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита состоится «26» мая 2015 года в 11.00** на заседании диссертационного совета Д001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д001.006.01,

кандидат медицинских наук

**Елена Владимировна Гнедовская**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Сосудистые заболевания головного мозга признаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности в мире (В.И. Скворцова, 2004). Цереброваскулярными заболеваниями в России страдают 5,4 млн человек (З.А. Суслина и соавт., 2009). Ежегодно инсульт становится причиной смерти 5,7 млн. человек во всем мире (V. Nachinski, 2008). Наравне с инсультом внимание исследователей привлекают доинсультные медленно прогрессирующие формы цереброваскулярной патологии. Хронические нарушения мозгового кровообращения относятся к наиболее распространенным нозологиям в неврологии, которые все чаще встречаются у лиц трудоспособного возраста. Проблемы диагностики, клиники и лечения доинсультных форм хронической цереброваскулярной недостаточности широко обсуждаются в отечественной та и зарубежной печати (Л.В. Стаховская, В.В. Гудкова, 2009). При этом вопросы оптимизации терапии при данной патологии остаются далекими от разрешения.

При дисциркуляторной энцефалопатии проводятся общетерапевтические мероприятия, а также меры, направленные на предотвращение возникновения или прогрессирования сосудистой деменции (R. Martin, 1993). Несомненным достижением последних лет явился системный подход к изучению этиологии и патогенеза ишемических поражений мозга, разработанный в Научном центре неврологии РАМН (З.А. Суслина и др., 2005). Одновременно продолжают исследования новых факторов риска цереброваскулярных заболеваний и подходов к их коррекции (В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, 2004). В число дополнительных факторов риска все чаще включают хронический стресс, снижающий неспецифическую резистентность организма. Известно, что идентичные изменения сосудистого русла и мозговой ткани могут проявляться различными вариантами течения цереброваскулярной недостаточности, что может быть связано с различным уровнем компенсаторных возможностей и стрессоустойчивости организма (В.Д. Трошин, 2006). В работах В.В. Алферовой (2010) и В.И. Скворцовой (2011) доказывается необходимость оценки

индивидуальных компенсаторных возможностей организма в остром и восстановительном периодах инсульта. При этом подчеркивается ведущая роль нейрогуморальных механизмов в реализации компенсаторно-приспособительных реакций.

Гипотетически надежды на улучшение ситуации связывают с индивидуализацией профилактики и лечения цереброваскулярной патологии (В.Б. Симоненко, Е.А. Широков, 2008), которая возможна при учете индивидуальных особенностей многоуровневой стрессовой системы.

В широкой клинической практике препараты антистрессового действия пока не используются при лечении хронической ишемии головного мозга. Влияние нейропротекционной терапии и препаратов неспецифического цитопротективного действия на состояние стрессовой системы при хронической ишемии головного мозга изучено недостаточно. Исследование показателей стрессоустойчивости при хронической ишемии мозга на основе методологии системного подхода позволит разработать стратегию оптимизации деятельности многоуровневой стрессовой системы с учетом индивидуальных особенностей пациентов с разной степенью выраженности цереброваскулярной недостаточности.

**Цель исследования** - определить клиническую, патогенетическую и прогностическую роль системной стрессовой реакции при хронической ишемии головного мозга.

**Задачи исследования:**

1) Изучить особенности клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии и оценить изменение когнитивных функций, эмоциональных, поведенческих и вегетативных реакций при различных стадиях заболевания.

2) Установить взаимосвязь между тяжестью дисциркуляторной энцефалопатии и состоянием многоуровневой стрессовой системы.

3) Исследовать состояние стрессовой системы у экспериментальных животных в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга.

4) Изучить влияние применения лекарственных средств антистрессового действия на выраженность клинических проявлений и характер течения дисциркуляторной энцефалопатии.

5) Разработать подходы к профилактике состояний нейропсихологической дизадаптации и повышению стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга.

### **Научная новизна**

Впервые разработана концепция патогенетической роли многоуровневой стрессовой системы в развитии хронической ишемии головного мозга, основанная на методологии системного подхода.

Обоснована необходимость индивидуализированной оценки состояния стрессовой системы и обеспечения стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга.

Проведена оценка взаимосвязи когнитивных функций, эмоциональных, поведенческих и вегетативных реакций при различных стадиях заболевания.

Впервые исследованы выживаемость и показатели компенсаторных процессов у экспериментальных животных в отдаленном периоде хронической ишемии головного мозга, в том числе при применении нейропротекционной и антистрессовой терапии.

Проанализировано влияние антистрессовой терапии на выраженность клинической симптоматики и показатели стрессовой реакции при дисциркуляторной энцефалопатии.

Впервые разработаны подходы к профилактике состояний нейропсихологической дизадаптации и повышению стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга.

Разработаны рекомендации по применению антистрессовой терапии в зависимости от индивидуальных особенностей стрессовой реакции (патент на изобретение № 2371193, 2009 г.). Предложен способ исследования межполушарной слуховой асимметрии методом компьютерной латерометрии (патент №2318430, 2006) при хронической ишемии головного мозга, способ

оценки функции коры надпочечников (патент № 2466410, 2012) путем исследования адаптивных реакций крови.

### **Практическая значимость**

Показано, что эмоциональные нарушения являются ранним клиническим проявлением дисциркуляторной энцефалопатией, оказывающим влияние на когнитивные функции и стрессоустойчивость пациентов.

Установлены основные варианты эмоционально-личностных и когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии, ассоциированные со стадией заболевания и выраженностью стрессовой реакции.

При анализе когнитивных функций необходимо использовать набор тестов, позволяющих оценить качественные и количественные параметры когнитивных и эмоциональных нарушений, так как скрининговые шкалы не отражают выраженность их, особенно на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

Обоснована необходимость включения в общую оценку состояния больных с дисциркуляторной энцефалопатией исследования эмоциональных нарушений, когнитивного статуса и показателей стрессовой системы для получения объективной оценки индивидуальной стрессоустойчивости пациента с дисциркуляторной энцефалопатией.

Выявлено, что по мере прогрессирования хронической ишемии мозга наблюдается снижение стрессоустойчивости и компенсаторных возможностей.

Доказана целесообразность включения в терапию дисциркуляторной энцефалопатии препаратов антистрессового действия.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Хроническая ишемия мозга сопровождается дисрегуляцией стрессовой системы, что способствует снижению компенсаторных возможностей и развитию нейропсихологических нарушений.

2. Эмоционально-личностные нарушения выявляются уже при ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, снижая стрессоустойчивость пациентов, выраженность этих нарушений зависит от тяжести заболевания.

3. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при хронической ишемии мозга характеризуются полиморфизмом нейропсихологических и соматовегетативных проявлений, что отражает дизрегуляцию стрессовой системы.

4. Исследование параметров стрессовой реакции и применение набора тестов для качественной и количественной оценки эмоциональных и когнитивных нарушений позволяет получить данные о течении хронической ишемии мозга на системном уровне.

5. Интегративная оценка показателей многоуровневой стрессовой системы позволяет выявить индивидуальные особенности стрессовой реакции и определить возможности терапевтических мероприятий, направленных на повышение стрессоустойчивости у больных с хронической ишемией головного мозга.

6. Оптимизация деятельности многоуровневой стрессовой системы повышает компенсаторные возможности при хронической ишемии головного мозга.

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена на совместном заседании сотрудников отделения реанимации и интенсивной терапии, первого, второго, третьего, пятого, шестого неврологических, группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии, отделения лучевой диагностики, нейрохирургического отделения, научно-консультативного отделения, научно-координационного отдела, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории кардионеврологии, лаборатории ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии, лаборатории

экспериментальной нейрцитологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ и кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ 15 октября 2014 года (Протокол № 9).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на IX Всероссийском съезде неврологов в Ярославле (2006 г.); на VIII Всемирном конгрессе «International Society of Adaptive Medicine» в Москве (2006 г.); на VII, VIII и IX Международных научно-практических конференциях «Здоровье и образование в XXI веке» в Москве (2006 – 2008г.г.); на II Российском Международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» в Санкт-Петербурге (2007 г.); на XX съезде физиологического общества им. И. П. Павлова в Москве (2007 г.); на XV и XVI Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» в Москве (2008, 2009 гг.); на XIV Всемирном конгрессе по психофизиологии «The olympics of the Brain» в Санкт-Петербурге (2008 г.); на XIV Международном симпозиуме «Эколого-физиологические аспекты адаптации» в Москве (2009 г.); на X Всероссийском съезде неврологов в Нижнем Новгороде (2012 г.); на I и II Национальных конгрессах «Кардионеврология» в Москве (2008, 2012 гг.); межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы клинической неврологии» в Нижнем Новгороде (2012 и 2014 гг.); Международном курсе «Nexus Medicus» в Ульяновске (2013 г.); V Международном конгрессе «Нейрореабилитация 2013» в Москве, VI Международном конгрессе «Нейрореабилитация 2014» в Москве, Всероссийском конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» в Казани (2014), Всемирном конгрессе «World Congress of Stroke» в Стамбуле (2014).

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты исследований используются в учебном процессе кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии,

кафедры физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского Государственного университета им. Н.И. Лобачевского. Применение антистрессовых препаратов внедрено в лечебный процесс в неврологической клинике Областной клинической больницы им. Н. А. Семашко, в неврологическом отделении Нижегородской городской клинической больницы № 3. Внедрены в экспериментальную и клиническую практику «Способ оценки межполушарной слуховой асимметрии (патент №2318430, 2006) «Способ выбора тактики лечения при хронической ишемии головного мозга» – патент на изобретение № 2371193, 2009 г. и «Способ оценки функции коры надпочечников» – патент на изобретение №2466410, 2012 г.

### **Публикации**

Полученные результаты представлены в 57 опубликованных научных работах, в том числе в 19 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

**Личный вклад автора.** Автором предложена концепция работы и составлен план её выполнения. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач и обосновании их достижения. В клинической части исследования проведено обследование и проспективное наблюдение у 398 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, в экспериментальной части работы исследованы клинико-физиологические и морфологические показатели у 120 экспериментальных животных. Проанализированы 393 отечественных и 187 зарубежных источников литературы. Автором выполнена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов, обобщены и проанализированы полученные данные, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации. Все публикации подготовлены автором.

### **Структура диссертации**

Работа изложена на 305 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 580 источника: 393 отечественных и 187 иностранных. Текст диссертации содержит 73 таблиц и проиллюстрирован 10 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находилось 398 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) от 35 до 55 лет (средний возраст  $47,4 \pm 5,6$ ), 138 мужчин 260 женщин. Степень выраженности хронической цереброваскулярной недостаточности, в соответствии с отечественной классификацией, определялась как стадия дисциркуляторной энцефалопатии. ДЭ первой стадии диагностирована у 128 человек, второй стадии - у 132, третьей стадии у 138 человек. 50 здоровых добровольцев в возрасте от 35 до 55 лет составили группу контроля. Этиологическими факторами развития ДЭ являлись артериальная гипертензия, атеросклероз и их сочетание. Следует отметить высокую частоту встречаемости таких модифицируемых факторов риска как курение (18,5%), избыточный вес (22%), уровень употребления алкоголя, соответствующий «вредному» и «опасному» по определению ВОЗ (68,5%). Диагностика ДЭ и основного сосудистого заболевания проводилась на основании изучения анамнеза, данных исследования соматического и неврологического статуса, КТ или МРТ головного мозга, ультразвукового исследование экстракраниальных артерий, нейроофтальмологического обследования, нейропсихологического исследования. Для оценки состояния многоуровневой стрессовой системы исследовали следующие параметры:

1. психоэмоциональный статус оценивался с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы Ч.Д.Спилберга (1973) в адаптации

Ю.Л. Ханина, шкалы Гамильтона (HDRS). Фрустрационные реакции оценивали по методу С. Розенцвейга в адаптации Э.С. Чугуновой и Н.Г. Хитровой (1990);

2. скорость и чувствительность поведенческих реакций оценивались с помощью исследования зрительно-моторной реакции по методу М.П. Мороз (2003) и пространственного слуха методом компьютерной латерометрии (В.И. Щербаков, 2001);

3. особенности вегетативной регуляции - путем исследования вариабельности сердечного ритма и проведения проб на устойчивость к гипоксии с произвольной задержкой дыхания (пробы Штанге и Генча);

4. уровень катехоламинов плазмы крови (норадреналина, адреналина и дофамина);

5. стрессовые реакции крови (электрофоретическую подвижность эритроцитов и анализ лейкоцитарной формулы в интерпретации Л.Х. Гаркави);

6. активность эндогенной антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов.

Клиническое исследование носило характер проспективного, открытого, сравнительного, рандомизированного. После стратификации по стадиям заболевания рандомизация проводилась с использованием таблицы случайных чисел. В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 35 до 55 лет с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. *Критериями исключения служили:* некомпенсированная соматическая патология, инсульт, перенесенный в течение 6 месяцев перед включением в исследование, гемодинамически значимый атеростеноз артерий мозга, острый психоз, тяжелая деменция, а также грубые афазия, агнозия и апраксия, не позволяющие провести необходимые тесты, сахарный диабет, прием препаратов антистрессового и адаптогенного действия перед включением в исследование.

Оценка клинической картины заболевания и состояния стрессовой системы проводилась при рандомизации, на 21 день наблюдения – по окончании курса стационарного лечения, через 6 месяцев после проведенного курса и через

год продолженного наблюдения. Выделяли следующие варианты течения заболевания: 1) улучшение состояния; 2) стабилизация состояния; 3) прогрессирующее течение; 4) повторные гипертонические церебральные кризы и ТИА; 5) инсульт первичный или повторный; 6) летальный исход.

Экспериментальная часть исследования проводилась на 120 половозрелых крысах линии Вистар, в возрасте 4-6 месяцев. Хроническая ишемия мозга моделировалась путем необратимой окклюзии левой ветви средней мозговой артерии и подходящей к ней вены методом электрокоагуляции с последующей перевязкой ипсилатеральной сонной артерии (Топчян А.В, Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., 1996). Эксперимент длился 60 суток. Для сравнительной оценки состояния стрессовой системы в условиях хронической ишемии мозга была выделена группа интактных животных (n=20), группа ложнооперированных животных (n=20), и группа животных с хронической ишемией головного мозга (n=80). На 10 день после вмешательства происходила стабилизация состояния животных и начиналось проведение лечебных мероприятий, включавших базисную терапию (n=20), базисную и антиоксидантную терапию (n=20), базисную и стресслимитирующую (n=20). Животные с хронической ишемией мозга, не получавшие терапии, составили контрольную группу (n=20). Анализировали поведенческие реакции на 10, 30 и 60 сутки наблюдения; стрессовые реакции крови, морфологические показатели и выживаемость исследовали на 60 сутки.

**Проводимая терапия.** Базисная терапия включала гипотензивные препараты в стабильных дозировках, антиагреганты, нейропротекционную терапию: винпоцетин 20 мг/сутки в/в капельно пирацетам по 1000 мг/сутки в/в струйно ежедневно в течение 10 дней. Часть пациентов, помимо базисной терапии, в качестве фармакологической модели антиоксидантной терапии получала комплексный антиоксидант: янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавина мононуклеотид натрия. Препарат вводился внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл физиологического раствора ежедневно в течение 10 дней. Другая группа пациентов в дополнение к базисной терапии в качестве

фармакологической модели стресс-лимитирующей терапии получала препарат специфического антистрессового действия: дельта-сон - индуцирующий пептид + глицин. Всем наблюдавшимся пациентам проводился курс физиотерапевтического лечения: лечебную гимнастику, оксигенотерапию, магнитотерапию.

**Статистическая обработка.** Изучение статистических закономерностей в выборках, где распределение отличалось от нормального, осуществлялось с применением непараметрических критериев. Использование непараметрических критериев при обработке экспериментальных данных было связано с небольшим объёмом сравниваемых выборок и необходимостью сравнивать выборки разного объема. Сравнение групп при двух измерениях на протяжении периода наблюдения проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение данных, полученных в трех и более несвязанных (независимых) выборках, проводилось с использованием метода рангового анализа вариаций по Краскел – Уоллису. Для оценки взаимосвязи признаков использовали метод Спирмена. Для оценки отдаленных результатов вмешательства применяли метод сопряженных таблиц с вычислением отношения шансов и относительного риска.

**Этический аспект.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗНО НОКБ им. Н.А. Семашко (протокол № 1 от 28.02.2005), этическим комитетом ГБОУ ВПО НижГМА Росздрава (протокол № 8 от 23 сентября 2009 года). Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При исследовании психоэмоционального статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией были выявлены эмоционально-личностные нарушения, достоверно отличающиеся от группы здорового контроля, причем выраженность этих нарушений зависела от стадии ДЭ (табл. 1).

**Психоэмоциональный статус больных с дисциркуляторной энцефалопатией**

Стадия ДЭ	Уровень тревоги (в баллах по шкале HADS)	Реактивная тревожность (в баллах по шкале Спилберга)	Личностная тревожность (в баллах по шкале Спилберга)	Уровень депрессии (в баллах по шкале HADS)
I стадия	8,9±0,3*	34,2±2,4*	45,2±2,2*	6,7±0,5*
II стадия	9,8±0,4*	41,8±5,3*	41,0±2,9*	9,0±0,6*
III стадия	8,2±0,4*	34,9±2,3*	50,0±5,3*	9,3±0,5*

\* - значимое отличие от группы здорового контроля ( $p < 0,05$ )

Уже на первой стадии ДЭ выявляется повышение уровней тревоги и депрессии, при этом отмечалось преобладание реактивной тревожности по шкале Спилберга, что объясняется особенностями реагирования больных на возникновение заболевания и связанными с этим изменениями психологического статуса, а также преморбидными особенностями личности больных. Для большинства больных с ДЭ I стадии был характерен высокий и умеренный уровень реактивной и личностной тревожности. Повышение тревожности сопровождалось наличием астенических (в 60%) и выраженных вегетативных проявлений –  $35,0 \pm 7,4$  баллов по данным опросника А.М. Вейна. Для большинства больных с ДЭ II стадии был характерен низкий и умеренный уровень реактивной тревожности и умеренный уровень личностной тревожности. У 80% пациентов с ДЭ II стадии эмоциональные расстройства сочетались с явлениями астении. При ДЭ I и II стадий выявлена умеренная положительная корреляция между астенией и тревогой ( $r = +0,48$ ,  $p = 0,001$ ), астенией и депрессией ( $r = +0,43$ ,  $p = 0,001$ ), астенией и вегетативными нарушениями ( $r = +0,38$ ,  $p = 0,001$ ).

При ДЭ III стадии отмечалось преобладание личностной тревожности, по данным частотного анализа уровень реактивной тревожности в большинстве случаев оценивался как умеренный, а личностной тревожности как высокий.

Таким образом, для больных ДЭ третьей стадии характерна повышенная тревожность как конституциональная особенность, легко перерастающая в состояние тревоги при неблагоприятных ситуациях. Психоэмоциональные особенности на различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии определяют различия возможностей совладания со стрессом, то есть психологическую составляющую стрессоустойчивости. Так, у больных с первой стадией заболевания преобладает экстрапунитивная направленность реакций (в 55% случаев) по типу «фиксации на препятствие» (68%). Больные склонны переоценивать фрустрирующие ситуации. У них преобладает разрешающий тип реакций (в 45% случаев) в форме ожидания помощи от окружающих. Личностные реакции, связанные с осуждением себя и окружающих отсутствуют. У больных со второй стадией отмечается импунитивная направленность фрустрационных реакций с «фиксацией на препятствие». Для пациентов характерна эмоциональная устойчивость во фрустрирующей ситуации, которая рассматривается как неизбежная и преодолимая со временем. У больных с третьей стадией дисциркуляторной энцефалопатии преобладает экстрапунитивная направленность фрустрационных реакций самозащитного типа (в 43% случаев) и препятственно-доминантного типа (в 35% случаев). Это свидетельствует о том, что больные с ДЭ III стадии чаще вступают в конфликты, предъявляют повышенные требования к окружающим. Они отрицают собственную вину, их активность направлена на защиту собственного «я».

Степень выраженности когнитивных нарушений является одним из наиболее чувствительных показателей снижения функциональных возможностей головного мозга.

При первой стадии не обнаружено значимых отклонений по данным оценочных шкал, что позволило считать когнитивные нарушения легкими. Степень снижения психологических функций по шкале Арнольда-Кольмана оценивалась как «легкая». Абстрактное мышление соответствовало  $19,9 \pm 1,4$  баллам, практическое мышление -  $13,9 \pm 0,9$  баллам, память –  $7,3 \pm 0,9$  баллам.

Однако при проведении теста Бурдона выявлено значительное увеличение ошибок во второй половине теста, а также повышенная утомляемость и снижение концентрации внимания у большинства пациентов (60%). Это указывает на то, что при ДЭ I стадии уровень тревожности, истощаемость и утомляемость выражены больше, чем изменения памяти, которые, возможно, являются вторичными.

Когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии достигали степени умеренных, затрудняя выполнение сложных видов деятельности. Степень снижения психологических функций по шкале Арнольда-Кольмана оценивалась как «средняя». Абстрактное мышление соответствовало  $9,9 \pm 1,6$  баллам, практическое мышление -  $16,8 \pm 0,9$  баллам, память -  $6,4 \pm 0,1$  баллам. При дополнительном исследовании обнаружено тяжелое нарушение зрительной памяти по результатам теста Бэнтон. Средний показатель запоминания соответствовал тяжелой степени нарушения зрительной памяти (2 карточки). Выявлялись нарушения оперативной памяти при воспроизведении числовых рядов в обратном порядке до уровня среднего и тяжелого в половине наблюдений. Также отмечено замедление психической деятельности: при проведении пробы Шульте среднее время поиска составило  $67,3 \pm 30,1$  с. При исследовании когнитивных функций у пациентов с ДЭ III стадии обнаружено снижение памяти, внимания и интеллектуальной деятельности у всех пациентов. В 60% наблюдений, кроме этого, имелись различные варианты афазии, апраксии и агнозии.

При анализе деятельности первого, второго и третьего функциональных блоков (ФБ) по А.Р. Лурия у всех пациентов выявлены нарушения деятельности 1 ФБ, дисфункция 2 ФБ в виде нарушений различных видов операциональной деятельности в большей степени была характерна для ДЭ II (98% случаев) и III стадии (100% случаев). Деятельность 3 ФБ нарушалась у 98% пациентов с ДЭ III стадии и у 80% пациентов с ДЭ II стадии, что проявлялось дизрегуляторным когнитивным синдромом. Когнитивные показатели на разных стадиях ДЭ представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Когнитивные показатели в группе здоровых лиц и при дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатель	Группа контроля (здоровых лиц)	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III Стадии	Рк
MMSE (баллы)	30±0,2	29,4±0,2	0,6 <b>0,04</b> <b>0,02</b>	26,0±1,1	<b>0,04</b> <b>0,05</b>	23,8±1,1	<b>0,02</b>
Тест запоминания 10 слов (число слов)	8,7±1,5	6,9±1,5	<b>0,05</b> 0,6 <b>0,03</b>	6,0±0,3	<b>0,03</b> <b>0,03</b>	4,0±0,3	<b>0,03</b>
MoCa (баллы)	29,2±0,3	24,7±0,5	<b>0,03</b> <b>0,05</b> <b>0,01</b>	22,6±1,2	<b>0,05</b> 0,3	21,8±1,1	<b>0,03</b>

**Примечания.** Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Рк – отличие от группы контроля, P1-2 – различие между ДЭ I и ДЭ II, P2-3 – различие между ДЭ II и ДЭ III, P1-3 – различия между ДЭ I и ДЭ III.

Поведенческие реакции отражают степень повреждения регуляторных систем головного мозга. Показатели простой зрительно-моторной реакции при второй и третьей стадиях дисциркуляторной энцефалопатии значимо отличались от показателей здоровых лиц. Сохранность поведенческих реакций при первой стадии заболевания свидетельствует об относительной состоятельности механизмов нейропластичности и стрессоустойчивости. Увеличение латентного периода зрительно-моторной реакции при второй и третьей стадиях свидетельствует о снижении способности центральной нервной системы к созданию функциональных систем (таб.3).

Таблица 3.

**Показатели простой зрительно-моторной реакции при дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатель	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2 P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
ФУС, Усл. ед.	2,8±0,06	2,25±0,08	0,7 0,8 <b>0,03</b>	2,17±0,06	0,6 0,8	2,08±0,09	0,09
УР, Усл. ед.	1,2±0,12	0,8±0,07	0,5 0,3 <b>0,02</b>	- 0,23±0,09	<b>0,01</b> 0,8	-0,3±0,07	<b>0,01</b>
УФВ, Усл. Ед	2,4±0,03	2,25±0,02	<b>0,02</b> <b>0,03</b> <b>0,02</b>	0,9±0,02	<b>0,03</b> <b>0,03</b>	0,76±0,005	<b>0,01</b>

**Примечания.** ФУС – функциональный уровень нервной системы; УР – устойчивость нервной реакции; УФВ – уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы. Рк – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ. Данные представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – среднеквадратичное отклонение.

Исследование пространственного слуха, осуществляемое с помощью метода компьютерной латерометрии, выявляло достоверные различия по основным латерометрическим показателям между группой пациентов и группой контроля. Степень отклонения показателей зависела от стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Формирование субъективного звукового образа и ощущение его движения отличалось от группы контроля уже при первой стадии ДЭ. По мере прогрессирования заболевания отмечается нарастание отклонений латерометрических показателей от возрастной нормы, что свидетельствует о том, что нарушения пространственного слуха обусловлены не только очаговыми изменениями мозга, но и отражают уровень дизадаптации головного мозга в условиях ишемии (таб.4).

Таблица 4.

**Латерометрические показатели в группе контроля и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией**

Показатель	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Коэффициент асимметрии, Усл. ед.	20,2±0,09	108,3±0,13	<b>0,03</b> <b>0,03</b> <b>0,01</b>	220,7±0,31	<b>0,01</b> <b>0,02</b>	780,0±0,25	<b>0,01</b>
Правильное положение звукового образа, % наблюдений	100	87	<b>0,03</b> 1,0 0,9	87	<b>0,03</b> 0,9	83	<b>0,01</b>
Отсутствие ощущения движения звукового образа, % наблюдений	0	7	<b>0,05</b> <b>0,03</b> <b>0,03</b>	13	<b>0,03</b> <b>0,04</b>	22	<b>0,01</b>

**Примечания.** Данные представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – среднеквадратичное отклонение.  $R_k$  – отличие от группы,  $P1-2$  – различие между первой и второй стадиями ДЭ,  $P2-3$  – различие между второй и третьей стадиями ДЭ,  $P1-3$  – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

Значительное изменение показателей ВСР у больных ДЭ по сравнению с группой контроля отражало относительную сохранность вегетативной регуляции при первой стадии и нарастающую недостаточность периферических регуляторных звеньев, приводящую к вынужденной избыточной активации центральных структур вегетативной регуляции при второй и, особенно, третьей стадиях ДЭ (табл.5).

Продолжительность произвольного апноэ является адекватным показателем устойчивости организма к гипоксии и гиперкапнии и тесно связана с вегетативной реактивностью. Уменьшение времени произвольной задержки дыхания при ДЭ II и III стадии может быть следствием истощения периферических стресс-лимитирующих механизмов (табл. 6).

Таблица 5.

**Показатели variability сердечного ритма при дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатель	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк	ДЭ II стадии	Рк,	ДЭ III стадии	Рк
SDNN (стандартное отклонение всех интервалов R-R),	58,1 [43; 65]	53,2 [35; 78]	0,05	39 [25;52]	0,03	24 [18, 42]	<b>0,01</b>
TP (общая мощность спектра)	4325 [2786;4761]	4899 [2991;6024]	0,05	1963 [2365;4187]	<b>0,03</b>	901 [204;1490]	<b>0,01</b>
VLF (медленные волны второго порядка)	453 [256;449]	234 [154;495]	<b>0,07</b>	615 [498;928]	<b>0,03</b>	920 [650;1043]	<b>0,01</b>

**Примечания.** Рк – отличие от группы, P1-2 – различие между ДЭ I и II стадиями, P2-3 – различие между ДЭ II и III стадиями, P1-3 – различия между ДЭ I и III стадиями.

Таблица 6.

**Показатели проб на устойчивость к гипоксии при дисциркуляторной энцефалопатии**

Пробы на устойчивость к гипоксии	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Проба Штанге, с	44,4 [40;48]	33,8 [29;38]	<b>0,04</b> <b>0,04</b> <b>0,04</b>	23,9 [19;28]	<b>0,02</b> 0,8	25,0 [21;28]	<b>0,03</b>
Проба Генча, с	30,4 [27;34]	24,5 [21;28]	0,08 <b>0,04</b> <b>0,03</b>	17,7 [15,6;20,1]	<b>0,01</b> 0,9	18,6 [16,5;20,6]	<b>0,01</b>

**Примечания.** Рк – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

Высокие показатели электрофоретической подвижности эритроцитов при первой и второй стадиях дисциркуляторной энцефалопатии расценивали как нарастающее напряжение периферических звеньев стрессовой системы что соотносится с уровнем катехоламинов (табл.7).

При третьей стадии заболевания показатель электрофоретической подвижности эритроцитов снижался, что свидетельствовало об истощении компенсаторных возможностей периферических звеньев стрессовой системы. Изменения лейкоцитарной формулы крови свидетельствовали о реакции активации при ДЭ I стадии, и реакции хронического стресса с реакцией напряжения во II и истощения – в III стадии (табл.8).

*Таблица 7*

**Содержание катехоламинов в плазме крови здоровых и больных с дисциркуляторной энцефалопатией**

	Здоровые лица	ДЭ I стадии (n=11)	ДЭ II стадии (n=17)	ДЭ III стадии (n=10)
Адреналин (пг/мл)	150,9 [136;167]	136,2 [120,2;153,4]	152,9 [137,8;174,2]*↑	119,2 [103;135]*↓
Норадреналин (пг/мл)	549,5 [507;592,3]	551,7 [502,4;602]	<b>745,1</b> <b>[699;800,4]*↑▲↑</b>	<b>240,0</b> <b>[186,7;307]*↓▲↓&amp;↓</b>
Дофамин (пг/мл)	87,7 [73,2;100]	77,2 [69,5;88,1]	<b>46,7</b> <b>[27,5;65,8]*↓▲↓</b>	<b>29,6</b> <b>[18,5;42,1]*↓▲↓</b>

**Примечания.** \* – p <0,05 по сравнению с здоровыми лицами, ▲- p <0,05 по сравнению с ДЭ I стадии, & – p <0,05 по сравнению с ДЭ II стадии

Таблица 8

**Показатели лейкоцитарной формулы и электрофоретической подвижности при дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатель	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Количество лимфоцитов, %	20,6±0,3	29,3±0,2↑	<b>0,04</b> <b>0,01</b> <b>0,01</b>	18,4±0,1↓	<b>0,04</b> <b>0,03</b>	16,2±0,1↓	<b>0,02</b>
Лейкоцитарный коэффициент	0,34±0,07	0,53±0,09↑	<b>0,02</b> 0,6 <b>0,04</b>	0,66±0,2↑	<b>0,04</b> 0,5	0,80±0,08↑	<b>0,03</b>
ЭФПЭ, Мкм · см · В <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	1,26±0,005	1,34±0,007 ↑	<b>0,05</b> 0,6 <b>0,03</b>	1,33±0,018 ↑	<b>0,05</b> <b>0,03</b>	1,13±0,012 ↓	<b>0,03</b>

**Примечания.** Данные представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – среднеквадратичное отклонение.  $R_k$  – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

Адекватным маркером компенсаторных возможностей эндогенной антиоксидантной защиты признается система глутатиона эритроцитов. При ДЭ III стадии резкое падение уровня восстановленного глутатиона сочетается со значительным снижением общего глутатиона, что указывает на истощение одного из важнейших периферических звеньев стресс-лимитирующей системы – антиоксидантной защиты (табл. 9).

Таблица 9.

**Состояние системы глутатиона эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатель	Группа Контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Содержание общего глутатиона, Мг%	147,8 [128;178,7]	103,5 [75,9;132,1]	0,09 0,9 0,7	95,07 [65,8;124,5]	<b>0,05</b> 0,8	77,06 [58,7;98]	<b>0,03</b>
Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона	26 [18; 35]	1,6 [1,4;2,3]	<b>0,01</b> <b>0,03</b> 0,05	5,4 [2,8;8,6]	<b>0,01</b> <b>0,01</b>	1,1 [0,8;1,4]	<b>0,01</b>

**Примечания.**  $R_k$  – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

Таким образом, выявлена взаимосвязь степени дизрегуляции многоуровневой стрессовой системы и тяжести ДЭ. Наиболее сильные корреляции с тяжестью клинических проявлений ДЭ установлены для стрессовых реакций крови, показателей ВСР, депрессии и состояния антиоксидантной системы (рис.1).

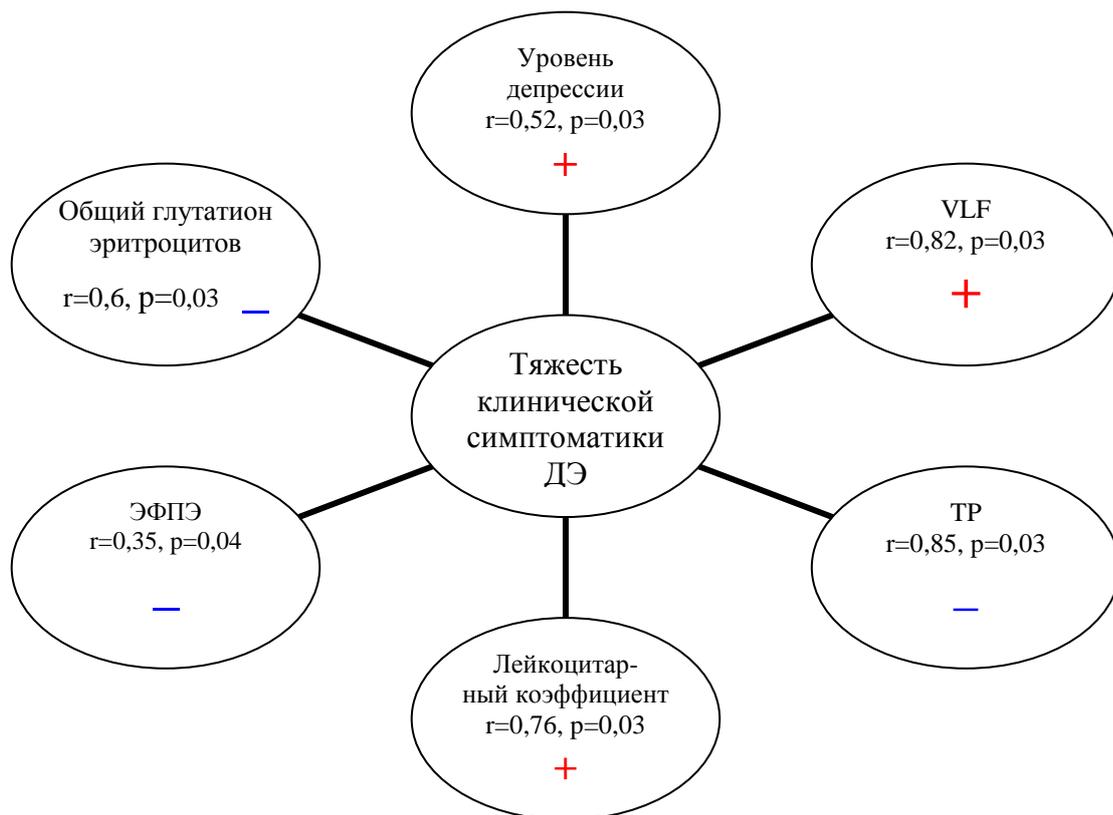


Рис.1. Взаимосвязь показателей стрессовой системы и тяжести ДЭ.

Следует учитывать, что представленные паттерны состояния стрессовой системы при первой второй и третьей стадиях ДЭ сформированы на основании усредненных результатов по каждой стадии. У 13% обследованных нами пациентов показатели стрессовой реакции не соответствовали паттернам, характерным для определенной стадии заболевания. Так, у 10 пациентов с ДЭ I стадии и у 13 пациентов со ДЭ II стадии показатели ЭФПЭ, лейкоцитарной формулы и ВСР указывали на истощение периферических и преобладание центральных механизмов регуляции, что характерно для третьей стадии ДЭ.

Напротив, у 33 пациентов с ДЭ III стадии показатели стрессовой реакции соответствовали стадии активации с преобладанием активности периферических стресс-регулирующих механизмов по результатам исследования ВСР и ЭФПЭ, что более характерно для ДЭ I стадии. Следует отметить, что все эти пациенты страдали артериальной гипертензией. По-видимому, при артериальной гипертензии необходима более полная оценка состояния стрессовой системы и более индивидуализированный подход к выбору терапии. При этом ключевое значение приобретает правильный выбор антигипертензивной терапии и воздействие на эндотелиальную дисфункцию.

В экспериментальной части исследования мы стремились оценить те же, что и в клинической части, иерархические уровни реализации стрессовой реакции. При хронической ишемии мозга у экспериментальных животных отмечено выраженное снижение поведенческой активности, не связанное с нарушением двигательных и координаторных функций (табл. 10).

В отдаленном постокклюзионном периоде сохранялась стрессовая реакция крови по результатам исследования ЭФПЭ, и лейкоцитарной формулы и показателей окислительных процессов (табл. 11).

*Таблица 10.*

**Показатели поведенческой активности экспериментальных животных**

Группы	УТ	РЗ	ВДА	ГДА	УРПИ
интактные крысы	6,7±1,8	28,8±8,2	11,5±1,9	106,8±15,7	23±2,8/120±1,8
«ложнооперированные» крысы	7,4±1,2	56,8±9,8	10,8±1,7	96,8±18,5	21,5±3,1/124±1,9
крысы с экспериментальной хронической ишемией мозга	11,3±0,5*&	154,0±43,2*&	2,6±3,1*&	55,3±21,9*&	63,0±20,5/109,4±12,1*&

**Примечания.** УТ – уровень тревожности, усл. ед.; РЗ – продолжительность реакции замирания, с; ВД – вертикальная двигательная активность (количество стоек); ГДА – горизонтальная двигательная активность (количество пересеченных квадратов); УРПИ – условная реакция пассивного избегания: время обучения / время воспроизведения; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с интактной группой; & –  $p < 0,05$  по сравнению с «ложнооперированными» животными.

## Показатели стрессовой реакции при экспериментальной ишемии мозга

Группы	ЭФПЭ, мкм см $V^{-1}c^{-1}$	ЛК	лактат/ пируват	$I_{max}$ , Mv	S, усл. ед.	выживаемость
Интактные крысы	1,31±0,02	7,1±0,07	3,2±1,0	3,1±0,2	32,9±1,5	100%
«ложнооперированные» крысы	1,32±0,02	6,9±0,07	3,3±1,0	3,2±0,2	33,6±1,5	100%
крысы с экспериментальной хронической ишемией мозга	1,46±0,07 *&	9,3±0,05 *&	16,8±2,6 *&	4,1±0,4 *&	61,4±0,6 *&	44% *&

**Примечания.** ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов; ЛК – лейкоцитарный коэффициент;  $I_{max}$  – интенсивность процессов свободнорадикального окисления; S – светосумма. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с интактными животными; & –  $p < 0,05$  по сравнению с «ложнооперированными» животными.

Снижение выживаемости к 60 суткам в группе животных с хронической ишемией на 56% свидетельствовало о выраженном снижении компенсаторных возможностей животных. Показатель нейроглиа/нейроны у животных с ишемией мозга был на 77% выше, чем в группе интактных животных.

Предполагается, что оптимизация стрессовой реакции может повысить компенсаторные возможности при хронической ишемии мозга. Для проверки этой гипотезы было сформировано 4 группы животных с хронической ишемией мозга: контрольная группа ( $n=20$ ), которая получала 0,9% раствор NaCl, группа базисной терапии ( $n=20$ ), группа базисной и антиоксидантной терапии ( $n=20$ ), группа базисной и стресс-лимитирующей терапии ( $n=20$ ).

При наблюдении в течение 60 суток отмечено повышение показателей двигательной активности в группах животных, получавших базисную и стресс-лимитирующую терапию (табл. 12). В группах базисной и стресс-лимитирующей терапии обнаружено снижение активности стрессовой реакции (табл. 13).

Результаты гистологического исследования указывали на то, что применение антистрессовой терапии позволяет активизировать

нейротрофические процессы в нервной ткани и улучшить показатели жизнеспособности нейронов и клеток нейроглии в перифокальной области. (рис.2). Так, во всех группах, получавших лечение, глиально-нейрональный коэффициент был достоверно ниже, чем в группе, не получавшей лечения.

Таблица 12.

**Динамика показателей вертикальной двигательной активности в группах экспериментальных животных**

Группы животных	10 сут	30 сут	60 сут
«ложнооперированные» крысы	10,8±1,73 (n = 20)	7,1±1,62 (n = 20)	8,2±1,39 (n = 20)
интактные крысы	11,5±1,9 (n = 20)	10,0±1,8 (n = 20)	10,4±2,2 (n = 20)
контрольная группа	3,08±0,97 (n = 18)	<b>1,0±0,3*</b> (n = 10)	<b>1,0±0,4*</b> (n = 8)
базисная терапия	2,66±0,88 (n = 16)	1,67±0,67 (n = 12)	<b>4,67±1,67#</b> (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	2,9±0,9 (n = 16)	<b>0,7±0,2*&amp;</b> (n = 12)	0,7±0,3*& (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	2,6±0,6 (n = 16)	<b>1,4±0,7*</b> (n = 16)	<b>5,5±4,1#</b> (n = 16)

**Примечания.** \* –  $p < 0.05$  по сравнению с показателем в 10 сут; # –  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой; & –  $p < 0.05$  по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию; n – количество выживших животных. Данные представлены в формате  $M \pm SD$ , где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 13.

**Динамика электрофоретической подвижности эритроцитов в группах экспериментальных животных**

Группы	10 суток	60 суток
«ложнооперированные» крысы	1,32±0,02	1,31±0,03
интактные крысы	1,31±0,02 (n = 20)	1,32±0,02 (n = 20)
контрольная группа	1,46±0,07 (n = 18)	<b>1,63±0,03↑*</b> (n = 8)
базисная терапия	1,50±0,05 (n = 16)	<b>1,47±0,03↓*#</b> (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	1,51±0,03 (n = 16)	<b>1,67±0,02↑*</b> (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	1,44±0,08 (n = 16)	<b>1,35±0,03↓*#&amp;</b> (n = 16)

**Примечания.** Показатели ЭФПЭ приведены в  $\mu\text{км см В}^{-1}\text{с}^{-1}$ ; \* –  $p < 0.05$  по сравнению с 10 сут; # –  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой; & –  $p < 0.05$  по сравнению с группой, получавшей базисную терапию; ↑ - повышение показателя относительно 10 суток, ↓ - понижение показателя относительно 10 суток.

Все животные, получавшие лечение, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с группой контроля, наивысшая выживаемость отмечена в группе, получавшей стресслимитирующую терапию (рис.3).

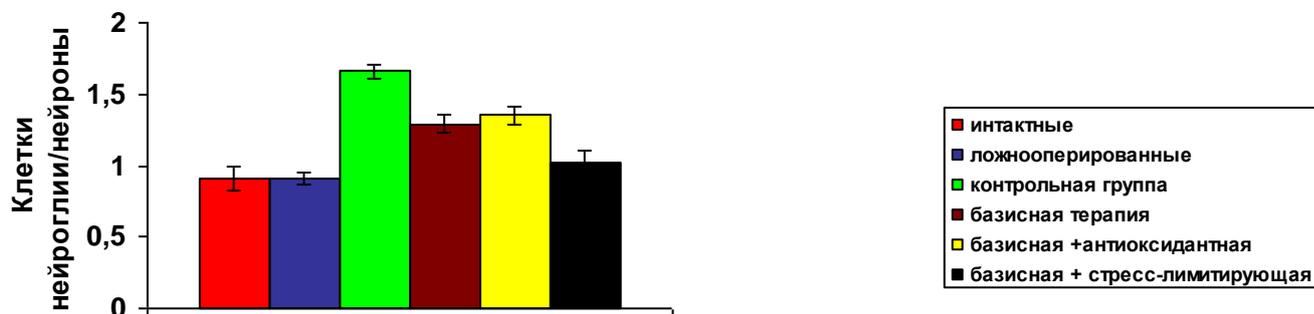


Рисунок 2. Глиально-нейрональный коэффициент в группах экспериментальных животных.

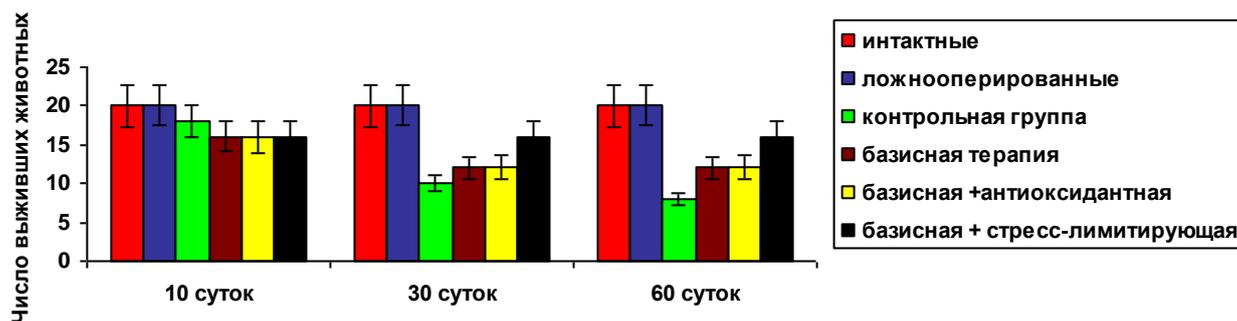


Рис.3. Выживаемость в группах экспериментальных животных.

В связи с тем, что в эксперименте была продемонстрирована возможность фармакологической коррекции дисрегуляции стрессовой системы, было проанализировано влияние антистрессовой терапии на клинические проявления, состояние стрессовой системы и течение заболевания при различных стадиях ДЭ.

Для этого пациенты были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по возрастно-половым и клиническим характеристикам:

**Первая группа** получала базисную терапию, **вторая группа** - базисную и антиоксидантную терапию, **третья группа** - базисную и стресс-лимитирующую терапию. Установлено положительное влияние терапии антиоксидантными и

антистрессовыми препаратами на клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии (табл.14).

Применение препарата комплексного антиоксидантного действия приводит к улучшению субъективного статуса, уменьшению выраженности астенического и вестибуло-мозжечкового синдромов.

Таблица 14.

**Динамика тяжести клинической симптоматики в группах сравнения пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией**

Группы		ДЭ I стадии Суммарный балл тяжести нарушений	ДЭ II стадии Суммарный балл тяжести нарушений	ДЭ III стадии Суммарный балл тяжести нарушений
Первая (базисная терапия)	До лечения	12,6[9,2;14,1]	17,6[16,1;19,1]	29,7[26,9;32]
	После лечения	9,9[8,1;10,3]	12,2[10,7;14,3]*	24,8[23;26,3]*
Вторая (базисная+ антиоксидантная)	До лечения	12,6[9,5;14,3]	17,6[16,2;19,3]	29,7[27;32,1]
	После лечения	7,6[6,4;8,0]*&	8,5[6,9;9,6]*&	20[18,3;23,4]*
Третья (базисная+ стресс- лимитирующая)	До лечения	12,6[9,3;13,9]	17,6[16,2;19,2]	29,7[26,9;32,2]
	После лечения	6,6[6,0;7,2]*&	9,5[8,5;11]*	16,1[15,2;18,2]*&

**Примечания.** \* –  $p < 0.05$  по сравнению с суммарным баллом до лечения; & –  $p < 0.05$  по сравнению с группой, получавшей базисную терапию.

Динамика стрессовых реакций крови указывала на то, что совместное применение базисной терапии и антистрессового препарата тормозит активацию стрессовой реакции, что проявляется снижением электрофоретической подвижности эритроцитов при первой и второй стадиях ДЭ (0,02).

Через год наблюдения в группе, получавшей только базисную терапию, улучшение по сравнению с исходным уровнем отмечено у 12 больных; стабилизация – у 40; ухудшение – у 50 больных; в течение года наблюдения преходящие НМК отмечались у 15 больных, инсульт – у 7 больных. Отдаленные результаты были наиболее благоприятны при ДЭ I стадии (улучшение и стабилизация состояния у 34 больных из 41 наблюдения).

При этом прослеживалась связь течения заболевания и исходного состояния стрессовой системы. Так благоприятные исходы были ассоциированы с низким уровнем тревоги и депрессии ( $p=0,03$ ), высокой устойчивостью к гипоксии ( $p=0,04$ ), не сниженными показателями электрофоретической подвижности ( $p=0,05$ ) и процентного содержания лимфоцитов ( $p=0,04$ ).

Отношение шансов на благоприятное течение заболевания в виде улучшения или стабилизации состояния значимо повышалось во второй группе и составило 1,4 ( $p = 0,03$ ). При этом снижался риск ухудшения на 0,5 ( $p = 0,04$ ), но сохранялся риск развития преходящих НМК – 1,5 ( $p = 0,04$ ) и инсульта – 1,6 ( $p = 0,04$ ).

Отношение шансов на благоприятное течение заболевания повышалось при включении стресс-лимитирующего препарата в комплекс лечебных мероприятий и составило 3,1 ( $p = 0,01$ ). Относительный риск ухудшения состояния снижался до 0,3 ( $p = 0,03$ ), относительный риск развития преходящих НМК составил 1,08 ( $p = 0,03$ ).

Таким образом, при анализе данных клинического исследования было подтверждено, что оптимизация состояния стрессовой системы повышает клиническую эффективность базисной терапии при хронической ишемии мозга и улучшает прогноз заболевания, увеличивая частоту благоприятного течения заболевания. Анализ проведенного клинико-экспериментального исследования позволил сделать следующие выводы.

## **ВЫВОДЫ**

1) Выявлены клинические признаки дизрегуляции стрессовой системы при хронической ишемии мозга как в центральных, так и в периферических звеньях, проявляющиеся эмоционально-личностными расстройствами, нарушениями вегетативной регуляции, изменением обмена катехоламинов и стрессовых реакций крови, снижением активности эндогенной антиоксидантной защиты. При экспериментальном моделировании хронической ишемии головного мозга длительно сохраняющаяся стрессовая реакция снижает

компенсаторные возможности экспериментальных животных, что проявляется снижением выживаемости на 50%.

2) Эмоционально-личностные нарушения выявляются уже на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии в виде повышения реактивной и личностной тревожности, астенических и депрессивных проявлений, изменений фрустрационных реакций, что приводит к нейропсихологической дизадаптации пациентов и снижает их стрессоустойчивость. Выраженность эмоционально-личностных нарушений усугубляется по мере нарастания тяжести и длительности заболевания.

3) Нарастание клинической симптоматики и выраженности структурных изменений головного мозга коррелирует со степенью дизрегуляции вегетативной нервной системы. Выявлена относительная сохранность вагосимпатического баланса при первой стадии дисциркуляторной энцефалопатии и значительное повышение показателя медленных волн второго порядка (VLF) при второй и третьей стадии, что отражает нарастание активности центральных симпатических механизмов вегетативной регуляции.

4) Установлена взаимосвязь между тяжестью дисциркуляторной энцефалопатии и выраженностью изменений общего метаболизма катехоламинов и стрессовых реакций крови, что свидетельствует о патогенетическом значении стрессовой реакции в развитии клинических проявлений при дисциркуляторной энцефалопатии.

5) Имеются индивидуальные особенности дизрегуляции стрессовой системы пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, проявляющиеся преимущественной недостаточностью отдельных звеньев стрессовой системы, что определяет особенности течения заболевания.

6) Проведение курса нейропротекционной терапии повышает выживаемость экспериментальных животных в отдаленном периоде хронической ишемии мозга на 31% и оказывает нейротрофическое действие. Сочетание нейропротекционной терапии с препаратами антистрессового действия повышает выживаемость животных до 75% при применении

антиоксиданта и до 100% при применении стресс-лимитирующего препарата. Включение стресс-лимитирующего препарата в терапевтический комплекс усиливает нейротрофический эффект.

7) Установлено положительное влияние терапии антиоксидантными и антистрессовыми препаратами на клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии. Применение препарата комплексного антиоксидантного действия способствует улучшению субъективного состояния, уменьшению выраженности астенического и вестибуло-мозжечкового синдромов. Применение антистрессового препарата ДСИП+глицин тормозит активацию стрессовой реакции. Терапевтическое влияние препарата проявляется улучшением психоэмоционального статуса, снижением выраженности астенических проявлений, кохлеовестибулярных нарушений и стабилизацией общего состояния.

8) Оптимизация состояния стрессовой системы повышает клиническую эффективность базисной терапии при хронической ишемии мозга и улучшает прогноз заболевания, увеличивая частоту благоприятного течения заболевания.

### **Практические рекомендации**

1) Больным с хронической ишемией мозга необходимо проводить исследование состояния стрессовой системы и индивидуальных особенностей стрессоустойчивости, которое включает оценку тревоги, депрессии, поведенческих реакций, вегетативного статуса, и эндогенной системы антиоксидантной защиты. Наибольшее значение это имеет у пациентов с начальными признаками хронической недостаточности кровоснабжения мозга, а также при декомпенсации проявлений дисциркуляторной энцефалопатии.

2) Для оптимизации состояния стрессовой системы, улучшения общего состояния больных и профилактики прогрессирования когнитивной дисфункции в комплексную терапию хронической ишемии мозга целесообразно включать препараты антистрессового действия.

3) При возникновении признаков активации стрессовой системы и низкой стрессоустойчивости показано применение антистрессовых препаратов. Наибольшую эффективность антистрессовой терапии можно ожидать при преобладании в клинической картине заболевания астенических, кохлеовестибулярными расстройств и легких когнитивных нарушений.

4) При высокой стрессоустойчивости рекомендуется нейропротекционная терапия с применением неспецифических цитопротекторов и антиоксидантов.

5) Применение антистрессовой и нейропротекционной терапии необходимо сочетать с гипотензивной и антиагрегантной терапией с учетом основного сосудистого заболевания.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Антипенко, Е. А. Изменение резистентности к гипоксии в условиях хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2008. – Т. 7, № 5. – Ч. 1. – с. 23-26.

2. Мокина, Т. В. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т. В. Мокина, Д. А. Дощаников, Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2008. – Т. 7, № 5. – Ч. 1. – с. 246-248.

3. Антипенко, Е. А. Комплексная оценка адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, А. В. Дерюгина, В. Н. Крылов, М. К. Паренко // **Практическая неврология и нейрореабилитация.** – 2008. – № 4. – с. 6-9.

4. Антипенко, Е. А. Использование метода латерометрии для оценки функционального состояния головного мозга при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. А. Кузнецова, М. К. Паренко // **Вестник восстановительной медицины.** – 2008. – № 5 (27). – с. 45-47.

5. Мокина, Т. В. Астенический синдром при хронической ишемии головного мозга /Т. В. Мокина, Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина.** – 2008. – № 7. – с. 381-385.
6. Антипенко, Е. А. Эффективность природного адаптогена и регуляторного пептида при лечении сосудистых когнитивных расстройств / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Клиническая геронтология: научно-практический журнал.** – 2008. – № 11. – С. 55-57.
7. Антипенко, Е. А. Возможности коррекции адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, Т. В. Мокина // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина.** – 2008. – № 4. – с. 100-105.
8. Крылов, В. Н. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов и их фосфолипидный состав при разных заболеваниях / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2009. – № 9. – с. 37-40.
9. Антипенко, Е. А. Влияние антиоксидантной терапии на систему глутатиона эритроцитов при хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, К. С. Давыдова, Е. В. Крылова // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2009. – Т. 147, № 1. – с. 25-26.
10. Антипенко, Е. А. Устойчивость к гипоксии при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Военно-медицинский журнал.** – 2009. – № 1. – с. 84.
11. Антипенко, Е. А. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова.** – 2010. – Т. 110. – № 7. – с. 53-55.
12. Антипенко, Е. А. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга /Е.А. Антипенко, В. В.Трошин, А. В. Дерюгина, А. В. Густов // **Медицинский альманах.** – 2011. – № 1 (14). – с. 60-62.

13. Антипенко, Е. А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга / Е.А. Антипенко // **Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова.**- 2012.- №3.- с.44-49.

14. Крылов, В. Н. Динамика адаптивных реакций крови при использовании стресс-модулирующей терапии у больных с хронической ишемией головного мозга / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко, О. А. Захарова // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2012. – № 12. – с. 28-30.

15. Антипенко, Е. А. Роль стресс-регулирующей системы в поддержании компенсаторных возможностей при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // **Медицинский альманах.** – 2013. – № 1. – с. 105-108.

16. Крылов, В.Н. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как способ оценки функции коры надпочечников при стрессовых и патологических состояниях организма / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, Е.А. Антипенко // **Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова.**- 2013.- Т.9, №2.- с. 39-42.

17. Антипенко, Е.А. Значение метода электрофоретической подвижности эритроцитов для обоснования комплексного лечения хронической ишемии головного мозга с применением антистрессовой терапии /Е.А. Антипенко, А.В. Дерюгина // **Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им Ю.А. Овчинникова.** - 2014.- Т.10, №2.- с.23-27.

18. Антипенко, Е.А. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга / Е.А. Антипенко А.В. Густов // **Медицинский альманах.** – 2014.- № 3.-с.36-38.

19. Антипенко, Е.А. Влияние EGb761 (витрум мемори) на стрессоустойчивость пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.А. Антипенко, М.Б. Климычева, М.Н. Ерохина, А.В. Дерюгина, В.Н. Крылов, А.В. Густов // **Медицинский альманах.** – 2014.- № 3.- с.50-51.

20. Антипенко, Е. А. Влияние некоторых нетрадиционных методов лечения на выраженность цефалгического синдрома у пожилых больных с

дисциркуляторной энцефалопатией / Е. А. Антипенко, Л. М. Анисимова, Е. А. Одинцов, Б. А. Толченев // Боль и ее лечение. – 1997. – № 6. – с. 4-6.

21. Антипенко, Е. А. Неспецифическая цитопротективная терапия при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, О. Н. Белокопытова, А. Е. Корноухов, А. В. Дерюгина // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2007. – № 1. – с. 240-244.

22. Антипенко, Е. А. Критерии оценки адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, О. Н. Белокопытова, А. В. Густов, А. В. Дерюгина, М. К. Паренко, В. И. Щербаков // IX Всероссийский съезд неврологов, 2006 г., Ярославль : сборник материалов. – Ярославль, 2006. – с. 366.

23. Antipenko, E. A. Hypoxia resistance in patients with chronic cerebral ischemia / E. A. Antipenko, A. V. Gustov // International Journal of Psychophysiology. – 2008. – Vol. 69, № 3. – p. 252-253.

24. Antipenko, E. A. Cytoflavinum adaptic effect at chronic cerebral ischemia / E. A. Antipenko, O. N. Belokopytova, A. V. Gustov, A. V. Derugina, A. E. Kornouhov // International Society of adaptive Medicine (ISAM) : abstracts of VIII World Congress, 2006, Moscow. – Moscow, 2006. – p. 183.

25. Антипенко, Е. А. Уровень эритроцитарного глутатиона на разных стадиях хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, К. С. Давыдова, В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина // VII международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование в XXI веке», 2006 г., Москва : сборник научных трудов. – М. : Изд-во РУДН, 2006. – с. 35.

26. Антипенко, Е. А. Особенности восприятия звука при хронической ишемии мозга (клинико-латерометрическое исследование) / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. А. Кузнецова, М. К. Паренко, В. И. Щербаков // Всероссийская Юбилейная конференция с международным участием «Актуальные проблемы

психиатрии и неврологии», 18-19 октября 2007 г., Санкт-Петербург : сборник тезисов докладов. – СПб., 2007. – с. 125.

27. Антипенко, Е.А. Стресс-лимитирующий эффект нейропептида дельта-сна при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, Е. М. Хватова, И. Н. Николаев, А. В. Дерюгина // VIII международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование в 21 веке», 14-17 ноября 2007 г., Москва : сборник научных трудов. – М. : Изд-во РУДН, 2007. – с. 101.

28. Паренко, М. К. Особенности структуры субъективного звукового поля у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / М.К. Паренко, Е.А. Антипенко, И.А. Кузнецова, В.И. Щербаков // II съезд физиологов СНГ, 29-31 октября 2008 г., Кишинэу (Кишинев), Молдова: сборник научных трудов. – (Кишинев) : Медицина, 2008. – с. 107.

29. Антипенко, Е. А. Влияние цитофлавина на устойчивость к гипоксии / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. В. Мухина, А. А. Миронов, О. П. Тихобразова // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 14-18 апреля 2008 г., Москва : сборник научных трудов. – М., 2008. – с. 483.

30. Антипенко, Е. А. Психофизиологическая адаптация при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, В. Н. Григорьева, А. В. Дерюгина, Е. В. Крылова, К. С. Давыдова, И. А. Кузнецова, М. К. Паренко, В. И. Щербаков // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – с. 90-94.

31. Антипенко, Е. А. Антиоксидантная терапия и система глутатиона эритроцитов при хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, К. С. Давыдова, Е. В. Крылова // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 1. – с. 101-102.

32. Тихобразова, О. П. Влияние дельтарана на функциональное состояние ЦНС крыс в условиях тотальной ишемии головного мозга / О. П. Тихобразова, А. А. Миронов, Е. А. Антипенко, И. В. Мухина // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 1. – с.134-135.

33. Антипенко, Е.А. Влияние стресс-модулирующей терапии на адаптацию при хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. Н. Николаев // Патогенез. – 2008. – Т. 6, №3. – с. 43.

34. Паренко, М. К. Способ исследования межполушарной слуховой асимметрии / М. К. Паренко, В. И. Щербаков, Е. Л. Агеева, И. А. Кузнецова, А. А. Егоров, Е. А. Антипенко // Патент на изобретение № 2318430. – 2008.

35. Мокина, Т. В. Показатели вариабельности сердечного ритма на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / Т. В. Мокина, Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. В. Мухина, Д. А. Доцаников // I национальный конгресс «Кардионеврология», 1-2 декабря 2008 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М., 2008. – с. 336.

36. Антипенко, Е.А. Адаптационные механизмы при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Ремедиум Приволжье. – 2008. – № 11. – с. 20-22.

37. Антипенко, Е. А. Адаптивные реакции крови при лечении хронической ишемии мозга (клинико-экспериментальное исследование) / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, О. А. Белякова, А. В. Дерюгина, В. Н. Крылов // XIV международный симпозиум «Эколого-физиологические аспекты адаптации», 9-10 апреля 2009 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М., 2009. – с. 48-50.

38. Густов, А. В. Влияние стрессмодулирующей терапии на выраженность когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А. В. Густов, Е. А. Антипенко // IV Российская научно-практическая конференция «Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения в пожилом возрасте: достижения в нейробиологии и терапии», 4-5 июня 2008 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М. : Пульс, 2008. – с. 238-245.

39. Антипенко, Е. А. Способ выбора тактики лечения при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, Т. В. Мокина, А. В. Дерюгина // Патент на изобретение № 2371193. – 2009.

40. Антипенко, Е. А. Влияние метаболической терапии на функциональное состояние головного мозга при хронической

цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко // VI Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии», посвященная смежным вопросам неврологии и психиатрии, 27-28 мая 2009 года, Новосибирск, Томск: сборник тезисов докладов. Новосибирск, 2009. – с. 23-25.

41. Паренко, М. К. Восприятие дихотически предъявляемых звуковых щелчков при дисциркуляторной энцефалопатии / М. К. Паренко, Е. А. Антипенко, И. А. Кузнецова, В. И. Щербаков // Сенсорные системы. – 2009. – Т. 23, № 3. – с. 213-224.

42. Антипенко, Е. А. Тревога и депрессия при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, Т. В. Мокина, А. В. Густов // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической неврологии», 29-30 сентября 2009 г., СПб МАПО : сборник материалов. – СПб., 2009. – с. 61.

43. Антипенко, Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика, лечение (учебное пособие) / Е. А. Антипенко, А. В. Густов. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2010. – 32 с.

44. Антипенко, Е. А. Расстройства адаптации при хронической ишемии головного мозга: возрастной аспект / Е.А. Антипенко, А. В. Дерюгина, А. В. Густов, В. Н. Крылов // Профилактическая и клиническая медицина. Специальный выпуск: Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека», 27-29 октября 2010 г. – 2010. – с. 20-23.

45. Антипенко, Е. А. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга: методические рекомендации для врачей / Е. А. Антипенко, А. В. Густов. – СПб. : Изд-во Тактик-Студио, 2010. – 38 с.

46. Антипенко, Е. А. Иммунорезистентность при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, О. В. Лапшина, О. А. Загайнова, А. В. Дерюгина, А. В. Густов // Российская научно-практическая конференция «Современные стратегии реабилитации при заболеваниях нервной системы» : сборник тезисов докладов. – М., 2012. – с. 13-15.

47. Антипенко, Е. А. Особенности вегетативной регуляции при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, И. В. Мухина, Е. В. Руина, А. В. Густов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием : сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 15-16

48. Антипенко, Е. А. Пути повышения устойчивости к стрессу при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 14.

49. Антипенко, Е. А. Состояние стресс-реализующих систем при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием : сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 14-15.

50. Антипенко, Е. А. Влияние антистрессорной терапии на адаптивные возможности организма экспериментальных животных в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, И. В. Мухина, А. А. Миронов, О. П. Тихобразова // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 15.

51. Антипенко, Е. А. Вегетативная регуляция на разных стадиях хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, И. В. Мухина, А. В. Густов // Материалы II национального конгресса «Кардионеврология» , 4-5 декабря 2012 г., Москва: сборник тезисов докладов. – М., 2012. – с. 348.

52. Антипенко, Е. А. Хроническая ишемия мозга: выживание и восстановление / Е. А. Антипенко. – LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co.KG, Germany, 2012. – 103 с.

53. Крылов, В. Н. Способ оценки функции коры надпочечников / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко // Патент на изобретение № 2466410, 10.10.2012.

54. Антипенко, Е.А. Дизрегуляторные расстройства при хронической ишемии головного мозга / О.В. Лапшина, А.В. Дерюгина, А.В. Густов //

Международный курс «Nexus Medicus».- Ульяновск, 25-26 апреля 2013 г.  
Сборник тезисов и презентаций. Часть 3.- с. 150.

55. Густов, А. В. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции: монография / А. В. Густов, Е. А. Антипенко. – Н. Новгород : Изд-во НижГМА, 2013. – 196 с.

56. Антипенко, Е.А. Стресслимитирующая терапия в реабилитации пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.А. Антипенко, М.Ю. Максимова //Вестник восстановительной медицины.- № 3 (61) июнь 2014. Материалы VI международного конгресса «Нейрореабилитация – 2014».- Москва, 2014.- с. 5-7.

57. Антипенко, Е.А. Профилактика инсульта у пациентов с артериальной гипертензией / Е.А. Антипенко // Российский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия.-№10.- 2014.- с.728-730.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- ВИК – вегетативный индекс Кердо
- ВСП – вариабельность сердечного ритма
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
- ДСИП – дельта-сон-индуцирующий пептид
- ЗО – звуковой образ
- КТ – компьютерная томография
- ЛК – лейкоцитарный коэффициент
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМК – нарушения мозгового кровообращения
- ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция
- ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения
- СЗО – субъективный звуковой образ
- СЗП – субъективное звуковое поле
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- УГ – устойчивость к гипоксии
- УЗДГ – ультразвуковая доплерография
- УРПИ – условная реакция пассивного избегания
- ХИМ – хроническая ишемия мозга
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов
- ЭЭГ – электроэнцефалография